ÜBER

DIE WIRKUNGEN DES ZINNS

AUF DEN

THIERISCHEN ORGANISMUS.

INAUGURAL-DISSERTATION

DER

MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU STRASSBURG

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VORGELEGT VON

T. P. WHITE

AUS KENTUCKY.

LEIPZIG,

DRUCK VON J. B. HIRSCHFELD.

1880.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Schmiedeberg.**

Separatabdruck a. d. Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. XIII.
(Arbeiten aus dem Laboratorium für experim. Pharmakologie zu Strassburg.)

Seit den ältesten Zeiten ist das Zinn als unschädliches Metall betrachtet und daher in ausgedehntem Maasse zur Herstellung von Koch- und Essgeräthen benutzt worden. Als Arzneimittel hat es nie eine bedeutendere Rolle gespielt: zur Zeit des Paracelsus versuchte man gepulvertes metallisches Zinn als Heilmittel gegen Darmparasiten anzuwenden, man überzeugte sich aber bald, dass es in dieser Form überhaupt keinen Einfluss auf den Körper ausübt. Später fanden einzelne Zinnverbindungen als Aetzmittel Anwendung, doch hat man dieselben heutzutage durch zweckmässigere ersetzt.

Für die Technik, namentlich die Färberei und Anilinfabrication, ist das Zinn noch immer von Wichtigkeit, und es ist wohl denkbar, dass es dabei auch schädliche Einflüsse auf den Organismus auszuüben im Stande ist, deren Deutung jedoch bisher unmöglich war.

Was wir durch frühere Beobachtungen und Versuche von den Wirkungen des Zinns wissen, ist so gut wie nichts: einzelne Fälle, wie sie z. B. Gmelin[1]) mittheilt, von Vergiftungen durch Speisen, die man in zinnernen Geräthen gekocht hatte, sind nicht einwurfsfrei, weil damals das Zinn noch nicht in genügender Reinheit hergestellt wurde, sondern mit Blei, Arsen u. s. w. verunreinigt war. Die Beobachtungen, welche bei gelegentlichen Vergiftungen mit Zinnsalzen gemacht worden sind, lassen einen Schluss auf die Zinnwirkungen ebensowenig zu, wie die Versuche von Gmelin und von Orfila[2]) an Thieren, wobei Lösungen von Zinnchlorür u. s. w. direct ins Blut oder in den Magen gebracht wurden. In allen diesen Fällen treten die

1) Gmelin, Allgem. Geschichte der miner. Gifte. 1777. III. S. 151.
2) Orfila, Toxicologie générale. Paris 1826. I. p. 551.

durch die ätzende Wirkung des Zinnsalzes bedingten Erscheinungen ganz in den Vordergrund, und das Vergiftungsbild ist das gleiche, wie wir es von jeder ätzend wirkenden Substanz beobachten können.

Zur Feststellung der Zinnwirkungen war es für mich erforderlich Verbindungen anzuwenden, welche einerseits nicht ätzend wirkten und andererseits leicht resorbirt werden konnten. Ich versuchte daher nach dem Vorgang von Harnack[1]) sowohl eine Kohlenstoffverbindung, ein Salz des Zinntriäthyls, als auch ein Doppelsalz, das weinsaure Zinnoxydul-Natrium, zur Anwendung zu bringen.

In Bezug auf das erstere musste natürlich entschieden werden, wie weit die hervorgerufenen Erscheinungen auf die Wirkungen des Metalls oder auf die der ganzen Verbindung zurückzuführen seien.

Die Herstellung des essigsauren Zinntriäthyls geschah nach derselben Methode von Klippel[2]), wie sie Harnack zur Herstellung der entsprechenden Bleiverbindung benutzt hat.

Die Verbindung besitzt die Formel:

$$Sn(C_2H_5)_3 . C_2H_3O_2,$$ enthält 44,7 pCt. Zinn

und besteht aus schneeweissen langen nadelförmigen Krystallen, die in kaltem Wasser zwar schwer löslich sind, mit warmem aber leicht eine $^1/_2$ proc. Lösung geben, aus der sich in der Kälte nichts ausscheidet.

Das Präparat zeigte sich als äusserst giftig: 2,5 Mgrm. davon genügten, um einen grossen Frosch in 8—10 Stunden zu tödten.

In wie nachtheiliger Weise das Zinntriäthylsalz, selbst wenn nur die Dämpfe desselben eingeathmet werden, auf den Menschen einwirkt, davon konnte ich mich direct überzeugen, indem während der Darstellung des Präparats sowohl Herr Dr. Harnack als auch ich gleichzeitig erkrankten, nachdem wir beim Eindampfen der Lösung zuviel von den Dämpfen geathmet hatten. Die Symptome der etwa 2 Tage andauernden Erkrankung bestanden in heftigem Kopfschmerz, Uebelkeit, allgemeiner Schwäche und Durchfällen, auch liess sich Eiweiss im Harn bei Einem von uns nachweisen.

Bei Säugethieren rief die $^1/_2$ proc. Lösung recht intensive Localwirkungen auf das Gewebe hervor: die Vene, in welche die Lösung injicirt worden, war nach 6—8 Tagen stark indurirt, und es stellten sich Abscesse und Nekrotisirung des umliegenden Gewebes ein. Bei der subcutanen Injection bildeten sich Höhlungen im Unterhautzell-

1) Harnack, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. IX. S. 152 ff.
2) Klippel, Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 81. S. 287.

gewebe, und die darüber liegende Haut war phlegmonös entzündet. Bei Anwendung schwächerer Lösungen (1,5 Mgrm. in 1 C.-Ctm.) traten jedoch keine localen Veränderungen mehr ein.

Dagegen liess es sich durch die Versuche mit dem essigsauren Zinntriäthyl allein nicht ganz sicher entscheiden, ob die zu beobachtenden Symptome von der Wirkung des Metalls oder der ganzen Verbindung abhängig waren. Das ganze Vergiftungsbild lief ziemlich rasch innerhalb 1—2 Tagen ab, und wenn auch dazwischen eine Periode relativen Wohlseins wahrgenommen werden konnte, so hatte es doch mehr den Anschein, als ob die späteren Erscheinungen eine directe Fortsetzung der ersten und durch die Wirkung der ganzen Verbindung hervorgerufen waren. Eine so scharfe Scheidung, wie sie Harnack zwischen der Wirkung des Bleitriäthyls und des Bleis beobachten konnte, liess sich hier nicht constatiren.

Um die Wirkungen des Metalls sicher festzustellen, habe ich daher den grösseren Theil meiner Versuche, die ich im Folgenden näher mittheilen will, mit dem Zinndoppelsalze angestellt.

Allerdings überzeugte ich mich davon, dass von letzterem weit grössere Dosen erforderlich sind und dass die Wirkung viel langsamer abläuft als bei jenem.

Bei Fröschen dauert es stets mehrere Tage, und am 2. Tage ist meist noch nichts zu beobachten.

Dies ist jedenfalls der Grund, weshalb Harnack[1]) bei einigen mit dem Zinndoppelsalz an Fröschen angestellten Versuchen, bei welchen die Thiere nur 1—2 Tage beobachtet wurden, zu negativen Resultaten kam und selbst bei Einführung grosser Dosen keine auffallenden Erscheinungen beobachtete.

Dass die Präparate, mit denen ich meine Versuche anstellte, bleifrei waren, braucht wohl nicht erst besonders bemerkt zu werden.

I. Versuche an Fröschen.

1. Mittelgrosser Frosch.

Injection von 1,5 Mgrm. essigsauren Zinntriäthyls.

Nach der Injection ist das Thier sehr aufgeregt und springt unruhig umher.

Am folgenden Tage liegt der Frosch völlig gelähmt auf dem Bauche ohne noch eine Bewegung auszuführen.

Die Muskelerregbarkeit ist nicht erheblich vermindert. Das Herz schlägt nur noch äusserst schwach und ist fast vollkommen blutleer.

---

1) Harnack, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. III. S. 59 ff.

Nach Dosen von $2^1/_2$ — 5 Mgrm. essigsauren Zinntriäthyls trat der Tod stets innerhalb 8—12 Stunden ein. Die Muskelerregbarkeit war bei allen diesen Versuchen unmittelbar nach dem Tode noch vollkommen erhalten.

Die folgenden Versuche sind mit dem Zinndoppelsalz ausgeführt, die Dosen auf das Metall berechnet, dessen Gehalt in der Lösung bestimmt worden war.

2. Grosser Frosch.

Injection von 7,5 Mgrm. Zinn.

Am folgenden Tage sind die Bewegungen des Thieres etwas träger.

Am nächsten Tage werden wieder 7,5 Mgrm. Zinn injicirt.

Am Morgen des vierten Tages liegt das Thier völlig gelähmt da, das Herz schlägt nur noch äusserst schwach und ist fast blutleer, die Muskeln sind noch völlig erregbar.

3. Grosser Frosch.

Injection von 12 Mgrm. Zinn.

Das Thier ist noch einige Stunden nach der Injection sehr unruhig und reizbar.

Am zweiten Tage erscheinen die willkürlichen Bewegungen etwas träger.

Am dritten Tage ist die Trägheit und Schwäche der Bewegungen bedeutend ausgeprägter: nur auf kräftige tactile Reize erfolgen noch Reflexbewegungen.

Am fünften Tage ist der Zustand derselbe; es werden nochmals 5 Mgrm. Zinn injicirt. — Die Erscheinungen nehmen zu.

Am sechsten Tage tritt der Tod unter vorausgehenden leichten Zuckungen ein: das Herz steht in halbcontrahirter Stellung gelähmt still.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass es in erster Linie das centrale Nervensystem ist, auf welches die Wirkung des Zinns sich erstreckt, und welches in allen seinen Theilen allmählich eine Lähmung erfährt.

Was die willkürlichen Muskeln anlangt, so war in allen Versuchen die Erregbarkeit derselben noch nach dem Tode erhalten, höchstens liess sich eine mässige Verminderung der Reizbarkeit constatiren; dagegen war eine erhebliche Abschwächung der Herzthätigkeit, wahrscheinlich in Folge der Lähmung des Centralnervensystems, bei allen Versuchen zu beobachten. Es liess sich daher denken, dass die Thiere in Folge der centralen Lähmung zu Grunde gegangen waren, ehe sich noch eine stärkere Wirkung auf die willkürlichen Muskeln ausbilden konnte. Zur Entscheidung dessen wurde der folgende Versuch angestellt, bei welchem einem Frosche längere Zeit hindurch täglich Zinn zugeführt wurde.

4. Grosser Frosch.

Injection von 8 Mgrm. Zinn.

Am 4. Tage werden 5 Mgrm.,

Am 8. Tage wieder 5 Mgrm. injicirt.

Am 11. Tage erscheinen die Bewegungen des Thieres etwas träger.

Am 12. Tage werden 5 Mgrm. injicirt.

Am 15. Tage ist der Frosch sehr träge, seine Bewegungen langsam und steif.

Am 16. Tage werden 5 Mgrm. injicirt. Die Erscheinungen nehmen zu.

Am 19. Tage liegt das Thier gelähmt da und führt keine Bewegung mehr aus: die Reizbarkeit der Muskeln durch den inducirten Strom ist sehr abgeschwächt, nur durch starke Ströme gelingt es noch Contractionen hervorzurufen. Das Herz schlägt nur noch äusserst schwach und ist bald vollkommen gelähmt. Im Laufe des Tages tritt der Tod ein.

Die Reihenfolge der Erscheinungen, welche durch Zinn an Fröschen hervorgerufen werden, gestaltet sich also in folgender Weise: nach vorübergehender Steigerung der Reizbarkeit tritt eine Trägheit der Bewegungen ein, die sich allmählich bis zur vollständigen Lähmung aller willkürlichen und reflectorischen Bewegungen steigert. Die Herzthätigkeit wird erheblich abgeschwächt, die Erregbarkeit der willkürlichen Muskeln nur wenig vermindert.

Führt man dagegen längere Zeit hindurch wiederholentlich kleine Dosen des Metalls den Thieren zu, so kommt allmählich auch eine Lähmung der quergestreiften Muskeln zu Stande.

II. Versuche an Säugethieren.

Wir theilen zunächst eine Reihe von Versuchen mit, die mit essigsaurem Zinntriäthyl angestellt sind: in Betreff der Umrechnung der Dosen sei bemerkt, dass 5 Mgrm. des Salzes etwa $2^1/_4$ Mgrm. metallischen Zinns entsprechen.

1. Versuch. Grosses Kaninchen.

Subcutan werden 5 Mgrm. essigsauren Zinntriäthyls injicirt: das Thier ist in den folgenden Stunden etwas träge, scheint aber bald wieder völlig gesund.

Am folgenden Tage werden 10 Mgrm. des Salzes injicirt: das Thier ist wieder anfangs träge, später etwas aufgeregt.

Am 3. Tage hat die Trägheit zugenommen und das Thier ist appetitlos.

11 h 30 m Subcutan werden 5 Mgrm. des Salzes injicirt.

4 h — m Neben einer bedeutenden Aufregung des Thieres entwickelt sich allmählich ein Lähmungszustand: das Thier kann weder ordentlich laufen noch längere Zeit aufrecht sitzen.

6 h — m Das Thier liegt ganz auf der Seite; von Zeit zu Zeit zeigen

sich Zuckungen der Nacken- und Gesichtsmuskeln. Die Pupille ist verengt, der Herzschlag schwach und langsam, die Respiration erschwert.

6 h 30 m Auch an den Extremitäten zeigen sich kurze krampfhafte Contractionen, die nun mehr und mehr zunehmen.

6 h 50 m Die Extremitäten bewegen sich fortwährend, die Bewegungen nehmen mehr und mehr den Charakter von Convulsionen an.

7 h 5 m Während der mehr und mehr sich steigernden Krämpfe tritt der Tod ein. — Während der ganzen Dauer des Versuchs hatte das Thier Durchfälle.

Die Section ergab Röthung des Magens und Darms, besonders im Dünndarm, dessen Inhalt ganz flüssig war. Die Lungen waren hyperämisch.

2. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

3 h — m In die Vena jugularis werden 5 Mgrm. essigsauren Zinntriäthyls injicirt. Gleich darauf ist das Thier sehr matt und liegt auf der Seite.

5 h — m Das Thier scheint wieder wohl zu sein.

Am folgenden Tage ist das Thier etwas steif und wird mehr und mehr paretisch. Abends zeigt sich das Thier sehr erregbar, zittert wenn man es berührt, vermag nicht mehr gut zu laufen, fällt öfters auf die Seite.

Am nächsten Morgen wird das Thier bereits todtenstarr gefunden.

3. Versuch. Mittleres Kaninchen.

Subcutan werden $4^1/_2$ Mgrm. essigsauren Zinntriäthyls injicirt.

Am 2. Tage werden 3 Mgrm., am 4., 6. und 7. je $1^1/_2$ Mgrm. injicirt.

Am 8. Tage ist das Thier sehr matt.

5 h — m Das Thier zittert stark, fällt wenn es laufen will oft auf die Seite. Herzschlag langsam und schwach.

7 h 25 m Der Tod tritt unter den im 1. Versuche beschriebenen Symptomen ein. — Auch in diesem Versuche waren nach den zwei ersten Injectionen Erscheinungen von Mattigkeit u. s. w. aufgetreten, die nach 2—3 Stunden wieder verschwanden.

4. Versuch. Mittelgrosser Hund.

12 h — m In die V. saphena werden 25 Mgrm. essigsauren Zinntriäthyls, in 5 C.-Ctm. gelöst, injicirt. Das Thier ist äusserst ungeberdig, schreit, lässt Urin und Koth. Nach einigen Secunden sistirt die Respiration vollständig, auch der Herzschlag ist nicht mehr wahrzunehmen.

Nachdem einige Zeit lang künstliche Respiration unterhalten, beginnt das Herz wieder kräftiger zu schlagen, und das Thier spontan zu athmen.

1 h — m Das Thier ist ziemlich reizbar, hier und da sind kleine Zuckungen zu beobachten.

In der Folge tritt Erbrechen sowie reichliche Darmausleerung unter Kolikschmerzen ein; dann liegt das Thier ruhig da und zittert nur noch etwas.

6 h — m Das Thier scheint ganz gesund zu sein.

Am folgenden Tage werden wieder 25 Mgrm. des essigsauren Zinntriäthyls in eine Vene injicirt. Die Erscheinungen nach der Injection sind die gleichen, nur noch heftiger: massenhaftes Erbrechen, reichliche dünnflüssige Stuhlentleerungen.

Drei Stunden nach der Injection hatte das Thier augenscheinlich sehr heftige Kolikschmerzen, die etwa $1^1/_2$ Stunden andauerten. Das Thier schrie laut, wurde aber dann wieder ruhig und schien später ganz wohl zu sein.

Einige Tage darauf zeigte sich eine starke Nekrotisirung des Gewebes an der Injectionsstelle, so dass das Thier getödtet werden musste.

5. Versuch. Kleiner Hund.

10 h — m In die Vena saphena werden 50 Mgrm. essigsauren Zinntriäthyls in verdünnterer Lösung injicirt. — Die Erscheinungen gleich nach der Injection sind genau wie im vorigen Fall: Ungeberdigkeit, Schreien, dann Sistiren der Athmung, so dass künstliche Respiration erforderlich u. s. w.

12 h 30 m Das Thier ist sehr reizbar; hier und da krampfhafte Zuckungen, zweimaliges Erbrechen, dann reichliche Darmausleerungen, die schliesslich ganz flüssig werden.

5 h — m Das Thier liegt ruhig, zittert noch ein wenig.

7 h — m Das Thier hat gefressen, scheint ganz wohl zu sein, läuft munter umher.

Am folgenden Tage ist das Thier etwas scheu und furchtsam, dabei träge in den Bewegungen, setzt sich nach wenigen Schritten nieder. — Am dritten Tage haben sich die Erscheinungen nicht geändert.

Es werden wieder 25 Mgrm. des Salzes in eine Vene injicirt.

Die Symptome nach der Injection sind genau die gleichen wie oben, abrr trotz der kleineren Dose heftiger. Anfangs ist der Hund ungemein reizbar: eine Berührung des Käfigs, in dem er liegt, veranlasst eine krampfhafte Muskelcontraction, als wolle er aus dem Käfig springen; doch ist das Thier zu kraftlos um sich zu erheben.

Dann treten ganz kolossale Kolikschmerzen ein, die etwa $2^1/_2$ Stunden dauern: das Thier schreit mit aller Kraft und kratzt beständig mit allen vier Pfoten die Wände des Käfigs, in dem er liegt.

Am folgenden Tage ist das Thier ungemein kraftlos und hat nichts gefressen: der Hund kann nicht aufrecht stehen, besonders die Hinterbeine knicken sofort zusammen. Während des Tages nimmt diese Lähmung mehr und mehr zu, so dass schliesslich keine Bewegung mehr ausgeführt wurde; an den Augenlidern und Gesichtsmuskeln zeigen sich krampfhafte Zuckungen.

Am Morgen des folgenden Tages wird das Thier todt gefunden; bei der Section zeigte sich der ganze Darm sehr hyperämisch und mit Flüssigkeit gefüllt, die aber nicht blutig war. Auch die Lungen zeigten eine ziemlich starke Hyperämie.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich, dass die durch das Zinntriäthylsalz hervorgerufenen Erscheinungen bei Hunden und Kaninchen nach gewissen Seiten hin verschieden sind, nach anderen aber eine vollkommene Uebereinstimmung zeigen.

Die Verschiedenheit tritt namentlich in Betreff der Symptome, welche der Injection unmittelbar folgen, zu Tage: dieselben sind bei Kaninchen weniger bedeutend, das Thier ist nur matt, träge und scheint später etwas excitirt, befindet sich aber sehr bald wieder in anscheinendem Wohlsein.

Bei Hunden dagegen tritt, genau wie dies von Harnack[1]) als Wirkung des Bleitriäthyls beobachtet wurde, eine vorübergehende Lähmung der Respiration und wahrscheinlich auch des Herzens ein, so dass anfänglich sehr stürmische Suffocationserscheinungen zu beobachten sind, die jedoch der Anwendung künstlicher Respiration in wenigen Minuten wieder weichen.

Die später eintretenden Symptome gestalten sich nun an beiden Thierklassen gleich, nur bei Hunden intensiver: und zwar lassen sich Erscheinungen von Seiten des Darms und des Centralnervensystems unterscheiden.

Bei Kaninchen beobachtet man neben den Durchfällen auch profuse Harnentleerungen, die aber in den folgenden Tagen sehr spärlich werden; bei der Section findet man dann die Blase immer stark angefüllt, als ob die Harnentleerung durch eine feste Contraction des Schliessmuskels verhindert worden wäre.

Bei Hunden sind die Durchfälle stets sehr profus und ausserdem von wiederholtem Erbrechen begleitet: macht man nun eine zweite Injection des Zinntriäthylsalzes, so treten noch ungemein heftige Kolikanfälle hinzu, welche dem Thiere furchtbar schmerzhaft sein müssen. Wahrscheinlich sind es die kräftigen peristaltischen Bewegungen der Därme, deren Peritonealüberzug vorher schon stark hyperämisch und sehr gereizt war, welche diese Kolikschmerzen hervorrufen.

Was die später eintretenden Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems anlangt, so bestehen dieselben einerseits in einer Parese und Paralyse, andererseits in krampfhaften Contractionen einzelner Muskelgruppen, die sich unter Umständen bis zu Convulsionen steigern können. Doch scheint das Bewusstsein erhalten zu bleiben.

Wenn sich in diesen Versuchen auch manche Analogien mit den Resultaten, zu denen Harnack bei Anwendung des Bleitriäthyls gelangt ist, ergeben haben, so war es mir doch nicht möglich in Betreff der einzelnen Symptome mit Sicherheit zu entscheiden, ob sie auf die Wirkung der ganzen Verbindung oder auf die Wirkung des Metalls zurückzuführen seien. Ich habe daher, um einen Vergleich

1) Archiv f. exeerim. Pathol. u. Pharmakol. IX. S. 189.

anstellen zu können, bei den folgenden Versuchen lediglich das Zinndoppelsalz angewendet.

Die betreffenden Dosen sind sämmtlich auf metallisches Zinn berechnet.

6. Versuch. Kaninchen.

11 h — m 50 Mgrm. Zinn (als weinsaures Zinnoxydul-Natrium) werden in die Vena jugularis injicirt.

4 h — m Schnell eintretende Krämpfe und Tod.

7. Versuch. Mittleres Kaninchen.

4 h — m 30 Mgrm. Zinn werden in die Vena jugularis injicirt.

Am folgenden Tage hat das Thier guten Appetit und scheint ganz wohl.

Am Abend des 3. Tages lässt sich eine Trägheit und Steifheit, namentlich der Hinterbeine bemerken: das Thier frisst nicht mehr.

Am folgenden Morgen ist das Thier todt, in beginnender Starre.

Bei der Section wird eine bedeutende Hyperämie des Darms gefunden.

8. Versuch. Mittleres Kaninchen.

In die Vena jugularis werden 15 Mgrm. Zinn injicirt.

In den folgenden zwei Tagen nichts Abnormes.

Am vierten Tage erscheint das Kaninchen steif, träge und bewegt sich mit Mühe. Diese Erscheinungen bilden sich in 5—6 Tagen, während welcher das Metall wahrscheinlich ausgeschieden worden ist, vollständig zurück, so dass das Thier gesund erscheint.

9. Versuch. Mittleres Kaninchen.

In die Vena jugularis werden 22 Mgrm. Zinn injicirt.

Am dritten Tage zeigt sich das Thier steif und träge.

Am vierten Tage haben diese Erscheinungen noch mehr zugenommen.

Am fünften Tage hat die allgemeine Schwäche zugenommen, daneben aber ist Zittern der Gesichtsmuskeln, krampfhafte Contractionen der Extremitäten u. s. w. eingetreten, wie dies bei den Versuchen mit Zinntriäthyl beobachtet wurde.

Unter Steigerung dieser Erscheinungen tritt der Tod ein.

Bei der Section findet sich eine mässige Hyperämie des Darmkanals.

10. Versuch. Kleines Kaninchen.

In die Vena jugularis werden 26 Mgrm. Zinn injicirt.

Am folgenden Tage ist das Thier leicht unwohl, etwas steif und träge in seinen Bewegungen.

Am dritten Tage sind die Symptome noch mehr ausgesprochen, namentlich die Hinterbeine paretisch.

Am vierten Tage hat die Schwäche, namentlich in den hinteren Extremitäten, mehr und mehr zugenommen.

12 h — m Das Thier kann nicht mehr laufen, bleibt auf dem Bauche liegen, erscheint aber gleichzeitig scheu und aufgeregt.

2 h — m Das Thier liegt auf der Seite, die Gesichts- und Nackenmuskeln zittern.

3 h 20 m Unter starker Contraction der Nacken- und Rückenmuskeln tritt der Tod ein.

Bei der Section findet sich eine Hyperämie des Darmkanals, der mit wässriger Flüssigkeit gefüllt ist.

Bei dem folgenden Versuche wurde das Doppelsalz längere Zeit hindurch in den Magen eingeführt.

11. Versuch. Kleines Kaninchen.

Erhält erst 8 Tage hindurch je 15 Mgrm. Zinn, dann 6 Tage hindurch je 20 Mgrm. Zinn pro die; im Ganzen also 0,24 Grm. Zinn.

Am 15. Tage ist das Thier sehr träge und steif in seinen Bewegungen.

Am 16. Tage zeigt sich bereits

11 h eine stärkere Parese: beim Laufen werden die Beine nachgeschleppt.

7 h Das Thier kann sich kaum mehr bewegen und liegt auf dem Bauche; die elektrische Erregbarkeit der Muskeln scheint etwas abgeschwächt zu sein. Während der Nacht ist der Tod eingetreten. Während der ganzen Versuchszeit war eine mässige Diarrhoe vorhanden, doch waren die Ausleerungen nie blutig.

Bei der Section findet sich eine ausgebreitete Hyperämie des Darmtractus.

12. Versuch. Mittleres Kaninchen.

In die Vena jugularis werden 20 Mgrm. Zinn injicirt.

Am vierten Tage ist das Thier träge und steif.

Am fünften Tage erscheint das Thier wohl; es werden wieder 20 Mgrm. Zinn in die Vene injicirt, doch tritt unmittelbar darauf der Tod ein.

13. Versuch. Mittleres Kaninchen.

In die Vena jugularis werden 25 Mgrm. Zinn injicirt: die Erscheinungen von Mattigkeit, die der Injection folgen, gehen rasch vorüber.

Am folgenden Tage ist das Thier etwas scheu und erregbar.

Am 3. Tage zeigt sich eine gewisse Trägheit in den Bewegungen.

Am 4. Tage hat die Mattigkeit und Trägheit der Bewegungen bedeutend zugenommen: einzelne Muskeln zittern beständig, die Beine werden beim Laufen nur mit Mühe nachgezogen. Auf leichte Berührungen contrahiren sich die Hautmuskeln, die Reaction gegen sensible Reize ist erheblich abgeschwächt. In den folgenden Tagen tritt eine allmähliche Erholung ein.

Am 9. Tage ist das Thier ungemein furchtsam und schreckhaft: leichte Berührungen veranlassen es unruhig im Käfig umherzurennen u. s. w.

Am 11. Tage scheint das Thier wieder wohl zu sein: es werden aufs Neue 20 Mgrm. Zinn in die Vene injicirt; gleich nach der Injection treten Convulsionen, heftiges Schreien und Suffocationserscheinungen ein.

Nachdem diese Symptome vorübergegangen, liegt das Thier matt auf der Seite.

Am 3. Tage nach der zweiten Injection kann das Thier keine regelmässigen Bewegungen mehr ausführen, fällt beim Laufen immer auf

die Seite, rennt mit dem Kopfe gegen die Wand u. s. w. Gegen Abend tritt das charakteristische Zittern der Gesichts- und Nackenmuskeln ein; das Thier wird getödtet.

14. Versuch. Mittleres Kaninchen.

In die Vena jugularis werden 28 Mgrm. Zinn injicirt.

Während der folgenden zwei Tage ist nur etwas Unruhe und Mattigkeit zu beobachten.

Am 4. Tage sind diese Symptome gesteigert,

am 5. Tage noch bedeutender: es zeigt sich bereits eine beginnende Lähmung, die Reaction gegen sensible Reize ist erheblich vermindert.

In den folgenden Tagen erholt sich aber das Thier, so dass

am 8. Tage wieder 25 Mgrm. Zinn in die Vene injicirt werden. Gleich nach der Injection ist das Thier sehr matt und bleibt ruhig liegen.

Am 4. Tage nach der zweiten Injection sind wieder die Erscheinungen von Aufregung einerseits, von Parese und allgemeiner Schwäche andererseits zu beobachten.

In den folgenden Tagen lassen die Erscheinungen wieder nach.

Am 10. Tage dagegen, 18 Tage nach der ersten Injection, ist wieder eine bedeutende Aufregung des Thieres vorhanden, es zittert bei jedem Geräusche u. s. w. Zu gleicher Zeit ist eine exquisite Unbeweglichkeit und Steifheit der Muskeln eingetreten, so dass das Thier nur mit Mühe und äusserst langsam und unbeholfen wenige Schritte machen kann.

Die elektrische Erregbarkeit der Muskeln erscheint etwas abgeschwächt. In der folgenden Nacht geht das Thier zu Grunde.

15. Versuch. Hund von 6 Kilo Körpergewicht.

In eine Vena saphena werden 0,15 Grm. Zinn injicirt.

Drei Tage später werden 0,2 Grm., nach weiteren vier Tagen 0,3 Grm., und da keine Erscheinungen eingetreten, nach wieder vier Tagen 0,6 Grm. injicirt.

Am folgenden Tage nach der letzten Injection ist der Hund matt, aber nicht gelähmt.

Während der Nacht geht das Thier zu Grunde.

16. Versuch. Kleiner Hund (3 Kilo).

Während 15 Tagen werden zweimal täglich je 0,02 Grm. Zinn in den Magen gebracht; darauf zweimal täglich je 0,035 Grm.

Während dieser Zeit befand sich das Thier wohl, war munter, lief umher, frass mit Appetit und nahm nicht ab.

Während der folgenden fünf Tage erhielt der Hund zweimal täglich je 0,06 Grm. Zinn, ohne dass abnorme Erscheinungen eintraten.

Demselben Thiere wurden später erst 0,08, dann nach einigen Tagen 0,12 Grm. Zinn in die Vene injicirt: es traten nach der zweiten Injection Suffocationserscheinungen ein, Athmung und Herzschlag blieben trotz künstlicher Respiration unregelmässig, und nach einigen Stunden ging das Thier zu Grunde.

Es scheint also, dass es bei Hunden nicht gelingt, sie vom Magen aus mit Zinndoppelsalz, wenigstens in der angegebenen Zeit und mit den angegebenen Dosen, zu vergiften.

Um festzustellen, ob das Zinn nicht etwa unresorbirt geblieben ist, wurde der während 8 Tagen gesammelte Harn auf Zinn untersucht, und in der That fast 0,02 Grm. Zinn darin gefunden. Es unterliegt also keinem Zweifel, dass ein Theil des Metalls vom Darm aus resorbirt wird, doch sind die Mengen wahrscheinlich nicht hinreichend um Wirkungen hervorzurufen.

---

17. Versuch. Kleiner Hund.

In die Vena saphena werden 0,3 Grm. Zinn injicirt: gleich nach der Injection war das Thier ganz munter und lief umher.

Nach einigen Stunden stellte sich reichliches Erbrechen und Durchfall ein.

Am folgenden Morgen wird das Thier todt gefunden.

Sectionsbefund.

Todtenstarre entwickelt, Abdomen aufgetrieben, Muskeln blass; das aus den grösseren Venen fliessende Blut sehr dunkel, etwas coagulirt, mikroskopisch nichts Abnormes nachzuweisen. Lungen collabirt, im Allgemeinen hyperämisch, besonders der rechte untere Lappen, wo sich eine hämorrhagische Partie befand, die auf dem Durchschnitt schwarz gefärbt erschien. Trachea und Oesophagus normal, Herz halb contrahirt, im Ventrikel nur eine mässige Menge Blut mit spärlichen Gerinnseln; Herzfleisch blass.

In der Bauchhöhle nichts Abnormes, Därme nirgends verklebt, Dünndarm hier und da etwas verengt.

Därme sehr hyperämisch mit kleinen punktförmigen Blutextravasaten; Magen, besonders im Pylorustheil stark contrahirt, die Schleimhaut locker, an einzelnen Partien hyperämisch und mit Schleim bedeckt.

Leber sehr blutreich, Gallenblase stark gefüllt.

Harnblase contrahirt, völlig leer; an den Nieren auch mikroskopisch nichts Abnormes wahrzunehmen.

18. Versuch. Kleines Kaninchen.

In die Vena jugularis werden 0,04 Grm. Zinn injicirt: gleich nach der Injection ist das Thier munter.

In den folgenden Tagen nur leichte Erscheinungen, die wieder nachlassen.

Am sechsten Tage wieder 0,04 Grm. Zinn in die Vene injicirt.

Gleich darauf war das Thier sehr matt und träge, erholte sich aber wieder.

In den folgenden Tagen magerte nun das Thier ungemein schnell ab, so dass es am vierten Tage nach der zweiten Injection fast nur aus Haut und Knochen zu bestehen schien.

Indem die allgemeine Schwäche und Lähmung zunahm, und starke Dyspnoe eintrat, ging das Thier allmählich durch Lähmung der Respiration

zu Grunde. Der Herzschlag war verlangsamt aber kräftig bis zum Tode; gleich nach dem Tode war jedoch das Herz nicht mehr vollkommen erregbar.

Sectionsbefund.

Todtenstarre entwickelt, Abdomen etwas aufgetrieben, Muskeln sehr blass, das aus den Venen ausfliessende Blut sehr dünnflüssig und fast schwarz. Lungen collabirt, sehr hyperämisch, besonders rechts der obere Lappen dunkelbraunroth mit kleinen Infarcten. Trachea normal.

Herz diastolisch ausgedehnt, im Ventrikel speckige Coagula, Herzfleisch blass.

In der Bauchhöhle ca. 30 C.-Ctm. einer klaren gelben Flüssigkeit; alle Venen strotzend mit schwarzem flüssigem Blut gefüllt.

Gedärme sehr schlaff und weich, stark hyperämisch, leer; Magen etwas contrahirt, erweicht, Schleimhaut katarrhalisch afficirt, leicht abzuziehen, mit reichlichem Schleim bedeckt.

Leber ungemein blass und sehr vergrössert, überall kleine Infarcte, der linke Lappen wie eine solide Masse mit Magen und Zwerchfell verwachsen.

Gallenblase halb gefüllt mit einem dicken schwarzen Klumpen, in der Umgebung gelbe gallige Infiltration.

Blase halbgefüllt, auf der Schleimhaut Ekchymosen, Urin eiweisshaltig.

Es erschien mir ferner von Interesse der Frage nachzugehen, wie sich bei directer Injection der Zinnverbindungen ins Blut die Aufnahme des Zinns vom Blut in das Gewebe und die Ausscheidung desselben durch den Harn verhält. Wir haben gesehen, dass es namentlich bei Anwendung des Zinndoppelsalzes relativ lange Zeit dauert, bis die Wirkung einzutreten beginnt. Diese Thatsache spricht dafür, dass es längere Zeit dauert, bis die zur Hervorbringung der Wirkung nöthige Menge aus dem Blut in die Gewebe übergeht. Unterdessen kann natürlich ein Theil des Zinnsalzes aus dem Blut durch die Nieren zur Ausscheidung kommen, und so ein Zeitpunkt eintreten, in welchem das Blut fast gar kein Zinn mehr enthält, während die Wirkung beginnt. Der Rücktritt des Zinns aus den Geweben ins Blut und die völlige Ausscheidung des Metalls geschieht dann wahrscheinlich ebenso langsam, als der Eintritt in das Gewebe.

Ich habe daher in einigen Versuchen, nachdem die Erscheinungen der Zinnvergiftung eingetreten waren, das Blut, den Harn und einzelne Organe und Gewebe auf ihren Zinngehalt untersucht.

Der erste Versuch wurde mit dem Zinntriäthylsalze angestellt; ein Kaninchen erhielt 5 Mgrm. des Salzes in die Vena jugularis injicirt: nach 48 Stunden wurde das Thier durch Verbluten getödtet, die gewonnenen 52 C.-Ctm. Blut verascht, die Asche mit

caustischem Kali geglüht, mit Wasser extrahirt und durch das Filtrat Schwefelwasserstoff hindurchgeleitet. Es liess sich jedoch keine Spur von Zinn dabei nachweisen: in dem während der Versuchszeit gesammelten Harn liess sich eine eben noch wahrnehmbare Spur des Metalls auffinden.

Es wird also augenscheinlich die Aethylverbindung im Blut rasch zersetzt und das Zinn verhältnissmässig schnell von den Geweben aufgenommen. Daraus würde sich erklären, dass die Wirkung bei Anwendung der Aethylverbindung rascher abläuft und kleinere Dosen dazu erforderlich sind als bei Einführung des Doppelsalzes.

In den zwei folgenden Versuchen erhielten zwei Kaninchen je 40 und 35 Mgrm. Zinn in Form des weinsauren Zinnoxydul-Natriums in die Vene injicirt. Nachdem einige Tage darauf die charakteristischen Erscheinungen eingetreten waren, wurden die Thiere durch Verbluten getödtet und das Blut in der oben angegebenen Weise auf Zinn untersucht. Im ersten Fall rief der Schwefelwasserstoff in der Lösung nur eine leichte Verfärbung, im zweiten überhaupt keine Veränderung hervor. Im Harn liessen sich bereits 12 Stunden nach der Injection kleine Mengen Zinn nachweisen.

Sodann habe ich von dem in Versuch 18 beschriebenen Kaninchen die Muskeln der Extremitäten und des Rückens
im Gewicht von . . . . . 110 Grm.
Leber, Herz und Nieren . . 60 Grm.
und das Gehirn . . . . . 6 Grm.
auf ihren Zinngehalt untersucht. Es wurden dabei gefunden:
in den Muskeln . . 0,0085 Zinn = 0,0078 pCt.
in der Leber u. s. w. 0,0050 Zinn = 0,0083 pCt.
im Gehirn . . . . 0,0015 Zinn = 0,0250 pCt.
im Ganzen: 0,0150 Zinn.

Dem Thiere waren 0,08 Grm. Zinn zugeführt, demnach 18,8 pCt. wiedergefunden worden.

Der folgende Versuch wurde an einem Hunde von 8 Kilo Körpergewicht angestellt, welchem 0,15 Grm. Zinn in Form des Doppelsalzes in die Vene injicirt worden waren. Nachdem am 5. Tage sich die Erscheinungen in genügender Weise ausgebildet hatten, wurde das Thier durch Verbluten getödtet. In den dabei gewonnenen 340 Grm. Blut konnte kein Zinn nachgewiesen werden. Dagegen wurden gefunden:
in 315 Grm. Muskelfleisch 0,0025 Zinn = 0,0008 pCt.
in 235 Grm. Leber . . . . 0,0029 Zinn = 0,0012 pCt.
in 41 Grm. Gehirn . . . 0,0010 Zinn = 0,0024 pCt.

In ganz derselben Weise wurde der Versuch an einem zweiten Hunde mit gleicher Dosis angestellt: auch hier liess sich im Blut (280 C.-Ctm.) kein Zinn nachweisen; dagegen wurden gefunden:

in 170 Grm. Muskeln 0,0015 Zinn = 0,0009 pCt.
in 153 Grm. Leber . 0,0029 Zinn = 0,0018 pCt.
in 30 Grm. Gehirn . 0,0005 Zinn = 0,0017 pCt.

Es lässt sich also zu der Zeit, wo die Wirkungen beginnen, im Blute kein Zinn mehr nachweisen, während ein Theil bereits durch den Harn ausgeschieden, ein anderer Theil allmählich von den Geweben der verschiedenen Organe aufgenommen worden ist.

III. Schlussfolgerungen und Bemerkungen zu den Versuchen.

Unsere beiden Versuchsreihen mit der Aethylverbindung einerseits, dem Zinndoppelsalze andererseits haben durchaus übereinstimmende Resultate geliefert und es unterliegt daher keinem Zweifel, dass die nach der Einführung des Zinntriäthylsalzes auftretenden Erscheinungen mit Ausnahme der ersten unmittelbar der Injection folgenden Symptome auf die Wirkung des Zinnmetalls selbst zurückzuführen sind. Hier wie dort lassen sich namentlich Wirkungen auf den Verdauungstractus und Wirkungen auf das centrale Nervensystem unterscheiden.

Die ersteren treten bei Hunden heftiger als bei Kaninchen auf: man beobachtet Uebelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durst, profuse Durchfälle, bei denen aber nie blutige Stühle entleert werden, und unter Umständen auch heftige Kolikanfälle. Bei der Section findet sich dann der Darm sehr hyperämisch, mit bräunlicher aber niemals blutiger Flüssigkeit gefüllt, und im Magen und Duodenum finden sich die Zeichen eines heftigen Katarrhes. Ikterische Affectionen konnten nie beobachtet werden. Bei Kaninchen waren die Erscheinungen von Seiten des Verdauungstractus allerdings meist nur unbedeutend und nur ein mässiger Durchfall während der Versuchszeit vorhanden.

Es darf wohl angenommen werden, dass das Zinn direct auf den Verdauungstractus einwirkt, indem es die Wandung desselben reizt und die Darmmusculatur zu verstärkter peristaltischer Bewegung veranlasst. In Betreff der muthmaasslichen Ursachen der Kolikschmerzen haben wir uns oben bereits ausgesprochen.

Was die Wirkung des Zinns auf das centrale Nervensystem anlangt, so beobachten wir erstens eine lähmende Wirkung, die sich wahrscheinlich vorzugsweise auf das Rückenmark erstreckt.

Diese ist jedenfalls wohl der Grund für die allgemeine Schwäche der Bewegungen, besonders in den hinteren Extremitäten, für die bedeutende Herabsetzung der Reflexerregbarkeit, kurz für jene Erscheinungen von Parese und Paralyse, die wir in den Versuchen beobachten konnten. Wenn die eingeführten Dosen nicht zu grosse waren, so können sich diese Erscheinungen allmählich wieder zurückbilden, und das Thier erholt sich wieder, indem wahrscheinlich das Metall langsam aus dem Körper ausgeschieden wird. Besonders auffallend ist die Beobachtung im Versuch 14, in welchem die Lähmungserscheinungen bereits ganz zurückgebildet waren, nach mehreren Tagen aber plötzlich wieder auftraten und zum Tode führten. Da wir beim Frosche die Wahrnehmung gemacht hatten, dass das Zinn bei länger dauernder Wirkung auch die quergestreiften Muskeln afficirt, so könnte man denken, dass bei Säugethieren unter diesen Umständen das Gleiche der Fall ist: in der That schien auch in diesem Versuche die elektrische Erregbarkeit der Muskeln abgeschwächt zu sein. Allein die Feststellung dieser letzteren Thatsache bei Säugethieren ist mit so grossen Schwierigkeiten verbunden, dass sich ein sicheres Urtheil über die Frage nicht abgeben lässt.

Ausser der Rückenmarkslähmung ruft das Zinn aber auch eine Reizung von Nervencentren hervor, und zwar müssen wir annehmen, dass vorzugsweise Gehirn- und Medullarcentren erregt werden. So erklärt sich die bedeutende Aufregung des Sensorium commune, die besonders an Kaninchen zu beobachten ist, das krampfhafte Muskelzittern, welches sich bis zu convulsionsartigen Anfällen steigern kann, und die Störung der Respiration. Die Respiration nimmt an Frequenz mehr und mehr zu, wird sodann dyspnoisch, und das Thier geht schliesslich an Erstickung zu Grunde, indem gleichzeitig die Rückenmarkslähmung mehr und mehr fortschreitet.

Das Verhalten des Pulses während der Vergiftung war im Ganzen ein wechselndes: meist war der Puls voll und gespannt und nahm erst gegen das Ende hin an Kraft und Frequenz bedeutend ab; eine direct lähmende Einwirkung auf das Herz liess sich nicht constatiren. Blutdruckversuche an Säugethieren haben wir nicht angestellt, weil die Zinnvergiftung sich zu allmählich entwickelt und eine zu lange Zeitdauer in Anspruch nimmt.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass die Menge des secernirten Harns während der Versuchszeit stets bedeutend vermindert war: der Harn hatte ein hohes specifisches Gewicht und enthielt oft Eiweiss und Blasenepithel. Zinn liess sich im Harn constant etwa 4—5 Tage hindurch nachweisen.

Unter allen schweren Metallen scheint das Zinn seiner Wirkung nach dem Blei, wenigstens nach gewissen Seiten hin, noch am nächsten zu stehen.

Ein Schutz gegen das Zustandekommen einer chronischen Zinnvergiftung ist wahrscheinlich dadurch gegeben, dass das Zinn bei Einführung in Form seiner Salze von den Schleimhäuten aus nicht ins Blut resorbirt wird.